

Melanoma cutáneo y mucoso: epidemiología, características clínicas y metástasis a distancia en un hospital de Lima-Perú. Período 1996- 2007.

Cutaneous and mucous melanoma: epidemiology, Clinical Characteristics and distant metastases in a tertiary health care hospital of Lima-Perú. 1996-2007.

Noris Lozano-Espinoza⁽¹⁾, Willy Ramos⁽¹⁾, Carlos Galarza⁽¹⁾, Gustavo Cerrillo⁽²⁾, Mercedes Tello⁽¹⁾, y Ericson L. Gutierrez⁽¹⁾

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La incidencia del melanoma se está incrementando en diferentes poblaciones; lo cual se debería principalmente a factores ambientales que desencadenan el desarrollo de la lesión en poblaciones susceptibles genéticamente. **OBJETIVOS:** Determinar la epidemiología, manifestaciones clínicas y metástasis a distancia del melanoma maligno en el Hospital Nacional Dos de Mayo (HNDM) entre los años 1996-2007. **PACIENTES Y MÉTODOS:** Estudio descriptivo, retrospectivo y observacional, se incluyó a pacientes de cualquier edad y sexo con diagnóstico confirmado por histopatología. **RESULTADOS:** Se diagnosticaron 94 casos, sin embargo solo 52 consignaban datos completos en las historias clínicas. El 64,5% fueron varones y la edad promedio fue de 61.9 ± 15.8 años. El 30.8 % presentaba exposición ocupacional a radiación solar sin fotoprotección y el 44% provenía de zonas de altura. Se presentaron 43 casos cutáneos, el tiempo promedio de enfermedad fue de 13.9 ± 13.5 meses. El tamaño promedio de la lesión fue de 5.1 cm. Los tipos de lesión más frecuentes fueron tumor y úlcera sin forma ni configuración, negro o amelanótico, menor de 6 cm, de lesión única, a menudo acompañados de prurito y dolor. Se presentaron 9 casos mucosos, el tiempo de enfermedad promedio fue de 5.6 ± 4.3 meses. Se localizaron en el paladar (44.4 %), recto (33.3 %) e íleon (22.2 %). **CONCLUSIONES:** Los casos de melanoma en el HNDM se encuentran en progresivo incremento. El melanoma en el HNDM es más frecuente en varones, el tipo clínico predominante es el acral y las metástasis a distancia se presentan principalmente a pulmón. La asociación con enfermedades autoinmunes y vitíligo generalizado se presenta en pacientes con melanoma cutáneo no observándose en el melanoma mucoso.

PALABRAS CLAVE: Melanoma, metástasis, radiación solar.

Dermatol Perú 2009; 19(4) 314-321

¹ Instituto de Investigaciones Clínicas, Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM). Lima. Perú.

² Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, Perú.

Recibido: 20-01-2010

Aceptado: 16-02-2010

Cutaneous and mucous melanoma: epidemiology, Clinical Characteristics and distant metastases in a tertiary health care hospital of Lima-Perú. 1996-2007.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The incidence of melanoma is increasing in different populations, which would be due mainly to environmental factors that trigger lesion development in genetically susceptible populations.

OBJECTIVES: To determine the epidemiology, clinical manifestations and distant metastases of malignant melanoma in the Hospital Nacional Dos de Mayo (Lima-Peru) between January 1996 to December 2007

PATIENTS AND METHODS: Descriptive, retrospective and observational study, it was included patients of any age and sex with diagnosis confirmed by histopathology.

RESULTS: 94 cases were diagnosed; however, only 52 consigned completed dates in the past clinical histories. 64.5% were male and the mean age was 61.9 ± 15.8 years. The 30.8% presented occupational exposure to solar radiation without photoprotection and 44% were from highlands. There were 43 cutaneous cases; the mean time of disease was 13.9 ± 13.5 months. The mean size of lesion was 5.1 cm. The most frequent types of lesion were tumor and ulcer without form or configuration, black or amelanotic, smaller than 6 cm, of unique lesion, often with pruritus and pain. There were 9 mucous cases, the main time disease was 5.6 ± 4.3 months. They were located in the palate (44.4%), rectum (33.3%) and ileum (22.2%).

CONCLUSIONS: Melanoma is more frequent in male, the most frequent clinical type is the acral and distant metastases occur primarily in lung.

KEY WORDS: Melanoma, metastases, solar radiation.

INTRODUCCIÓN

El melanoma es una neoplasia maligna de la piel, originada por el melanocito ⁽¹⁾. Aunque la mayoría de los melanomas se produce en la piel, también se puede encontrar en mucosas o en otros lugares en los cuales las células de la cresta neural durante la embriogénesis han migrado ⁽²⁾.

En EE.UU y Australia, la incidencia se estima en 34 casos por cada 100 000 habitantes. Según el registro de Cáncer de Osaka, (1964-1995), la incidencia anual de melanoma en Japón es de 2 casos por millón de habitantes, mientras que el registro italiano (1992-1997) muestra una incidencia de más de 100 casos por millón de habitantes ⁽³⁾. En Australia (Queensland) entre 1993-1997 se registraron 51.1 casos anuales por cada 100000 varones y 38.1 casos anuales por cada 100000 mujeres, siendo uno de los países con mas alta incidencia de melanoma a nivel mundial ⁽⁴⁾.

En nuestro país en el Registro de Cáncer de Lima Metropolitana (RCLM) ocupó el 23° lugar de todos los canceres con 349 casos registrados entre 1990 y 1993. En el INEN, durante los años 1985 y 1997, se registraron 902 casos de melanoma, lo que representa el 1.1% del total de canceres ocupando el vigésimo lugar ⁽¹⁾. En un trabajo realizado en el Hospital Daniel Alcides Carrión durante 1998-2001, Grandez y Rivas reportaron que el melanoma ocupó el cuarto lugar dentro de las neoplasias cutáneas, después del carcinoma basocelular, carcinoma epidermoide y sarcoma de kaposi. Similar reporte realizaron los trabajos de Cano y Ricse ⁽⁵⁾.

La incidencia del melanoma ha ido incrementándose en diferentes poblaciones; este crecimiento se debe principalmente a factores ambientales que desencadenan el

desarrollo de la lesión en poblaciones más susceptibles genéticamente. La exposición exagerada a radiaciones solares que contienen rayos ultravioleta, fototipos de piel I y II, enfermedades autoinmunes y la inmunodepresión son factores de riesgo⁽⁶⁾.

Clínicamente, el melanoma puede presentarse con las siguientes características: mácula, pápula, placa o nódulo de coloración pardo-negrucza, de un diámetro habitual de 1 cm, con bordes irregulares, asimétricos, y casi siempre de coloración heterogénea y superficie irregular⁽⁷⁾.

Existen cuatro formas clínicas: melanoma de extensión superficial, lentigo maligno melanoma, melanoma lentiginoso acral y melanoma nodular. El melanoma de extensión superficial es más frecuente en las personas de raza blanca, surge a partir de nevos displásicos, la espalda es el lugar más en los varones y en las mujeres aparte de la espalda la parte inferior de la pierna (desde la rodilla al tobillo). El lentigo maligno se suele limitar a las localizaciones dañadas de forma crónica y las expuestas al sol (la cara, el cuello, el dorso de las manos) en las personas de edad avanzada. Los melanomas nodulares son nódulos de un color marrón oscuro-negro a azul-negro, invaden profundamente y causan metástasis en fases iniciales. El lentiginoso acral aparece en palmas, plantas, lechos ungueales y mucosas, este tipo es la forma clínica más frecuente en nuestro país⁽⁸⁾; también aparece en las personas de raza negra (junto con el melanoma nodular).

El diagnóstico definitivo de melanoma depende de la biopsia, seguido de estudio histológico que además de corroborar el diagnóstico, plantea el tratamiento y pronóstico⁽⁹⁾. El nivel de Clark valora la invasión en cuanto a profundidad en el

espesor de la piel en cinco niveles que van del nivel I en situ confinado a la epidermis hasta el nivel V que considera la invasión del tejido celular subcutáneo y el espesor según Breslow evalúa el pronóstico de vida mediante el espesor del tumor en cinco grupos que van, de menores de 0.75 mm., hasta mayores de 4mm^(4,9).

Los melanomas pueden diseminarse por los vasos linfáticos o por el torrente sanguíneo. Las metástasis más precoces se producen en ganglios (65%)^(10,16), piel local (15%), pulmón (7%), sistema nervioso central (3%), hígado (1%), hueso (1%), tejido gastrointestinal (1%) y también puede afectar zonas poco habituales, como la cámara anterior del ojo. Una vez establecidas las metástasis diseminadas, la probabilidad de curación es baja^(11,12,13).

El presente estudio tiene por objetivo determinar la epidemiología, manifestaciones clínicas y metástasis a distancia del melanoma maligno en el Hospital Nacional Dos de Mayo (HNDM) entre los años 1996-2007.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, retrospectivo y observacional. La población estuvo constituida por los pacientes con diagnóstico de melanoma que se atendieron en Hospital Nacional Dos de Mayo durante los años 1997 y 2006. La población fue seleccionada de acuerdo a criterios de inclusión y exclusión:

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Pacientes de cualquier edad y sexo con diagnóstico de melanoma cutáneo y/o mucoso realizado en el Hospital Nacional Dos de Mayo entre enero 1996 y diciembre 2007.

- Diagnóstico confirmado con estudio histopatológico.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Historia clínica incompleta.

Los datos de anamnesis, características clínicas y diagnóstico histopatológico se registraron en una ficha de recolección de datos. Se creó una base de datos para introducir los datos recopilados y se analizaron en el programa estadístico SPSS 15.0 (Versión de evaluación).

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS GENERALES Y EPIDEMIOLÓGICAS

Se diagnosticó entre los años 1996 y 2007 un total de 94 casos de melanoma (Gráfico 1). El 64.5% correspondió al sexo masculino y el 35.5 % restante al sexo femenino; la edad promedio fue de 61.9 ± 15.8 años. Con relación a los antecedentes, el 30.8 % presentaba exposición ocupacional a radiación solar sin fotoprotección, el 3.2 % tenía diagnóstico previo de melanoma que había remitido con el tratamiento médico-

quirúrgico administrado y ninguno tenía antecedente familiar de esta neoplasia. La mayor frecuencia de casos procedía de Lima (25 %) y Piura (7.7%) observándose también casos que procedían de zonas de altura (44%) principalmente de Ayacucho, Cajamarca y Apurímac. Sólo 52 de los casos (43 cutáneos y 9 mucosos) consignaban datos completos en las historias clínicas por lo que fueron incluidos en la caracterización clínica.

MELANOMA CUTÁNEO

El tiempo promedio de enfermedad fue de 13.9 ± 13.5 meses (mínimo de 1 mes, máximo de 60). El tamaño promedio de la lesión fue de 5.1 cm el cual varió entre 1 y 22 cm. Los tipos de lesión más frecuentes fueron tumor y úlcera, sin forma ni configuración, negro o amelanótico, menor de 6 cm, de lesión única, a menudo acompañadas de prurito y dolor (Tabla 1). Las lesiones se situaron con mayor frecuencia en pies (tabla 2) con predominio en el lado derecho (75%) sobre el izquierdo (25%). Los tipos clínicos fueron el lentiginoso acral (86.6 %), léntigo maligno (7.7 %), de

GRÁFICO 1: Tendencia de los casos de melanoma diagnosticados en el HNMD. Período 1996-2007.

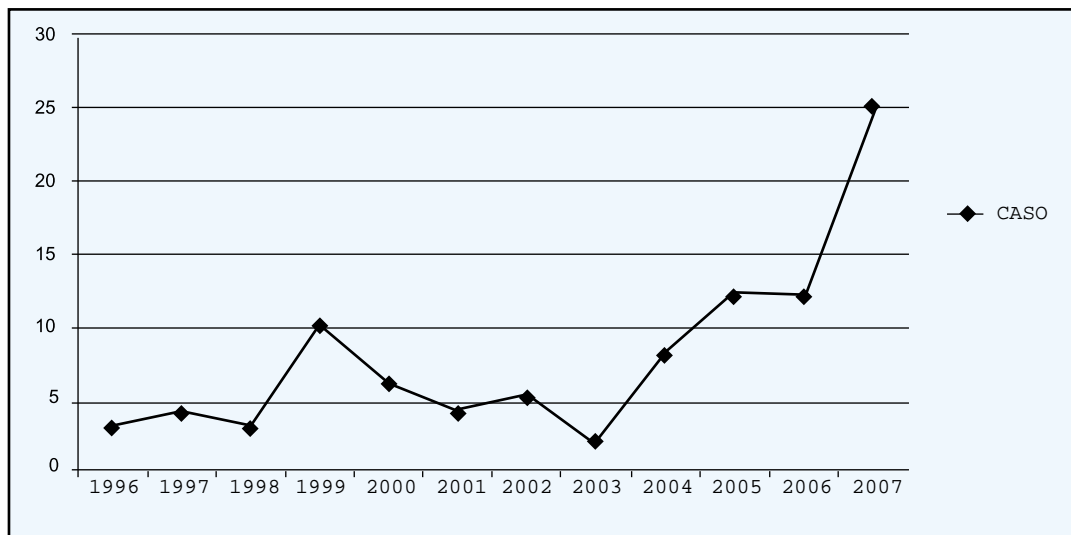


TABLA 1: Características clínicas del melanoma en el HNMD 1996-2007.

CARACTERÍSTICA	FRECUENCIA	%
Lesión		
Tumor	29	55.8
Úlcera	22	42.3
Nódulo	1	1.9
Forma		
Sin forma	22	42.3
Ovalada	16	30.8
Exofítica	9	17.3
Otra forma	5	9.6
Color		
Negro	21	40.4
Amelanótico	10	19.2
Otro	21	40.4
Tamaño		
De 1 – 5 cm	42	80.8
Mayor de 6 cm	10	19.2
Número de lesiones		
Única	45	86.5
Múltiples	7	13.5
Síntomas asociados		
Dolor	32	61.5
Prurito	4	7.7
Otros	16	30.8



FIGURA 1: Melanoma acral diagnosticado en el HNMD el año 2007.

TABLA 2: Localización de las lesiones en los pacientes diagnosticados Hospital Nacional Dos de Mayo 1996-2007.

LOCALIZACION	FRECUENCIA	%
Pie	27	51.9
Muslos	6	11.5
Mano	3	5.9
Cara	2	3.8
Anal y perianal	2	3.8
Ungueal y periungueal	2	3.8
Cuero cabelludo	1	1.9
Piernas	1	1.9
Brazos	1	1.9
Otros	7	13.6
TOTAL	52	100.0

propagación superficial (3.8%) y el nodular (1.9 %). El 3.8 % de pacientes presentaban simultáneamente nevus displásicos.

El 50 % presentó metástasis a ganglios regionales al momento del diagnóstico y el 11.5 % presentó metástasis a distancia siendo los órganos afectados el pulmón (2/6), estómago (1/6), medula espinal (1/6) y peritoneo (1/6).

En el 9.6 % de casos el melanoma se presentó en personas con inmunodepresión por enfermedades autoinmunes y los fármacos empleados para su tratamiento, así

como por enfermedades infecciosas. Las enfermedades autoinmunes encontradas fueron diabetes mellitus (3/6), artritis reumatoide (2/6) y psoriasis (1/6). En 1 paciente la inmunodepresión tuvo como etiología la infección por el VIH. En el 9.6 % el melanoma se asoció con vitiligo generalizado.

MELANOMA MUCOSO

El tiempo de enfermedad promedio fue de 5.6 ± 4.3 meses (mínimo 2 meses, máximo

12). Los melanomas mucosos se localizaron en el paladar (44.4 %), recto (33.3 %) e íleon (22.2 %); en ninguno de los casos existió lesión cutánea evidente. En el 77.8 % la lesión correspondió a una tumoración exofítica, de color negro o negruzco (100 %), única (88.9 %), de bordes irregulares (55.6 %), con un tamaño que varió entre los 2 y 34 cm y dolor intenso como síntoma asociado (66.7 %). La histopatología obtenida mediante biopsia o de la pieza operatoria mostró que el 100 % de casos correspondieron a léntigo maligno.

El 44.4 % de los pacientes tenía al momento del diagnóstico metástasis a ganglios regionales y metástasis a distancia en el 22.2 % las cuales afectaron a cerebro y peritoneo. En el 22.2 % el melanoma se asoció con vitiligo generalizado, no se observó en ninguno de los casos asociación con otras enfermedades autoinmunes, terapia inmunosupresora o infección por el VIH.

DISCUSIÓN

El melanoma maligno cutáneo es una de las neoplasias cuya incidencia esta aumentando con rapidez principalmente en individuos de raza blanca y en zonas con alta exposición a radiación ultravioleta. No se ha descrito predisposición por sexo; sin embargo, se ha observado predominio por el sexo masculino (relación varón/mujer mayor de 1.2) en poblaciones con baja incidencia como América del Sur, el Caribe y Asia lo cual coincide con los resultados de nuestro estudio. Por el contrario, proporciones menores a 0.8 ocurren en Europa⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. La edad promedio al momento del diagnóstico fue 61.9 años, siendo la mínima edad 22 años y máxima 88 años lo cual coincide con lo reportado internacionalmente^(17,18).

Dentro de las características clínicas, el tipo clínico histológico más frecuente fue el

lentiginoso acral que es el más frecuente en personas de fototipos III y IV; su etiología es multifactorial aunque no se descarta la exposición solar, además del antecedente de traumas en dicha zona. Una amplia fracción de pacientes procedía de Ayacucho, Cajamarca y Apurímac los cuales se encuentran a altitudes superiores a 2500 msnm. A pesar de que la mayoría de casos correspondía a melanoma acral, es posible que una fracción de estos casos como de los otros tipos clínicos (lentiginoso acral, léntigo maligno y de propagación superficial) puedan explicarse por condiciones climáticas predisponentes como la altitud, densidad disminuida de nubes, incidencia de los rayos solares en ángulo de 90° y concentraciones reducidas de ozono atmosférico^(19,20). La latitud geográfica también sería relevante ya que una fracción de nuestros pacientes procedía de Piura donde Córdova encontró también alta frecuencia de melanoma. Esto se debe a que los pobladores de Piura se encuentran más cercanos a la línea ecuatorial por lo que la radiación solar es más intensa^(21,22).

Las localizaciones topográficas fueron principalmente miembro inferior, ojo, paladar y aparato gastrointestinal; adicionalmente, se registraron casos en intestino delgado, recto y ano^(23,24). La metástasis más frecuente fue a pulmón, seguido de medula espinal, peritoneo y finalmente estómago. Esto difiere con lo que reporta la literatura extranjera donde la mayor frecuencia es para hígado, pulmón, hueso, cerebro y gastrointestinal. Para los casos de melanoma mucoso, no se confirmó si estos fueron primarios o constituyeron metástasis de alguna lesión no evidente^(25,26).

Un factor relevante fue la coexistencia de melanoma cutáneo con enfermedades inmunosupresoras como la artritis reumatoidea, diabetes mellitus e infección

por el VIH. Esto reforzaría la hipótesis que postula que trastornos de la inmunidad condicionarían el desarrollo del melanoma, por escape de las células tumorales del sistema inmune⁽²⁷⁾. Algunos estudios han reportado una asociación entre vitiligo y melanoma hasta en un 30% lo cual ha sido atribuido a que el sistema inmunitario con el objetivo de eliminar células tumorales melanocíticas mediante anticuerpos anti células melanocíticas, ataca también a células no neoplásicas cercanas a la lesión. Las observaciones realizadas en los pacientes del HNMD confirman estos hallazgos encontrándose asociación con vitiligo generalizado en el 9.6% de casos. Nuestro estudio muestra que la asociación con enfermedades autoinmunes y vitiligo generalizado se presenta en pacientes con melanoma cutáneo no observándose en aquellos con melanoma mucoso.

En conclusión, los casos de melanoma en el HNMD se encuentran en progresivo incremento. El melanoma en el HNMD es más frecuente en varones, el tipo clínico predominante es el acral y las metástasis a distancia se presentan principalmente a pulmón.

CONFLICTO DE INTERESES

Los Dres. Carlos Galarza y Willy Ramos pertenecen al Comité Editorial de la revista Dermatología Peruana.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Santisteban SA. Apuntes de cancerología. Madrid: Cambridge University Press; 2003, pp 551-4.
2. Jeremias X. Melanoma maligno: consideraciones sobre su diagnóstico precoz, prevención y tipos clínicos. *El Peu* 2003; 23:186-92.
3. Avilés J, Lázaro L, Lecona M. Epidemiología y supervivencia del melanoma cutáneo en España: estudio de 552 casos (1994-2003). *Rev Clin Esp* 2006;206:319-25
4. Rosas SH, Baca T. Estudio Clínico, Epidemiológico e Histopatológico de Melanoma. *CIMEL* 2003; 8: 24-6
5. Grández N, Rivas L. Características clínico-patológicas de los tumores malignos de piel en el hospital Daniel A. Carrión 1998–2001. *Folia Dermatol Perú* 2004; 15: 11-7.
6. Irribarren O, Sepúlveda T, Hidalgo J, Madariaga J. Estudio epidemiológico de melanoma Maligno en la IV Región de Chile. *Cuad Cir* 2005; 19: 33-8.
7. Braunwald E, Hauser S, Fauci A, Longo D, Kasper D, et al. Harrison, Principios de Medicina Interna, 15ª Edición. Madrid: Mac Graw Hill; 2002.
8. Huamán J. Melanoma maligno acral en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen: un estudio clínico epidemiológico. 1995-2000.[Tesis para optar el Título de Médico especialista en Medicina Interna]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2003.
9. Alfeiran A, Escobar G, De la Barreda F, Herrera A, Padilla A, Suchil L. Epidemiología del melanoma de piel en Mexico. *Rev Inst Nac Cancerol (Méx.)*; 44:168-74.
10. Tardío A, Reañades V, **Insuficiencia hepática fulminante secundaria a infiltración hepática difusa por melanoma coroideo**. *Rev Esp Enferm Dig* 2007; 99:49-50.
11. Moreno-Otero R, Cortes JR, **Melanoma metastásico en el duodeno**. *Med Clin (Barc)* 2007;129:360.
12. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Store H, Ferlay J, Heanue M, Boyle P, Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX IARC Scientific Publications No. 160, Lyon, IARC; 2007.
13. Cajaleón H, Chumpitaz V, Dávila C, Huachaca C, Gutiérrez C. Supervivencia en pacientes afectados por melanoma maligno en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas *Folia dermatol Peru* 2005; 16: 9-14
14. Gobierno de Australia. Cancer in Australia 2001 [Documento en Internet]. Sydney: Australian Institute of Health and Welfare; 2004 [Fecha de acceso: Abril 2009] disponible en: <http://www.aihw.gov.au/publications/index.cfm/title/10083>
15. Marzo-Castillejo M, Bellas-Beceiro B, Prevención del Cáncer. *Aten Primaria* 2005; 36 Suppl 2:47-65
16. Murry BP. The role of heparanase in malignant melanoma and the Development of a brain slice model to study mechanisms of brain metastatic melanoma *in vivo* [Tesis para optar el título de Master en Ciencias]. Louisiana: Louisiana State University; 2005.
17. Nagore E, Monteagudo C. Protocol Proposal for the Histological Report of the Primary Tumor in Patients with Cutaneous Melanoma From the Task Force for Cutaneous Melanoma of the Valencian Community. *Actas Dermosifiliogr* 2007; 98:459-65
18. Berger D, Urbach F. A climatology of sunburning ultraviolet radiation. *Photochem Photobiol* 1982;35:187-92
19. Cordova A., Estudio epidemiológico y clínico del melanoma maligno cutáneo en el HC FAP período 1992-2001.[Tesis para optar el Título de Médico

- especialista en Dermatología]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2002.
20. Puig S. Estudio clínico y genético del melanoma cutáneo y síndrome de nevus displásico [Tesis para optar el grado de Doctor en Medicina]. Barcelona: Universidad de Barcelona; 2000.
 21. Caminal J. Utilidad de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en la detección de células Metastásicas en el melanoma maligno de uvea. [Tesis para optar el grado de Doctor en Medicina]. Barcelona: Universidad de Barcelona; 2000.
 22. Garavis JL. Precáncer y cáncer cutáneo (I). Semergen 2003; 29:360-7.
 23. Rosas S, Baca T, Muñoz D, Muñoz F, Muñoz G. Estudio Clínico, Epidemiológico e Histopatológico de Melanoma Maligno. Serie de 31 Casos. CIMEL 2003; 8(1): 23 – 27
 24. Lopez C, Castelleros C, Saldivar C. Biología molecular y micrometastasis del melanoma cutáneo. Rev Inst Nac Cancerol (Méx.) 1998; 44:197-200.
 25. Romero M, Bianchi L, Vilana R. **Metástasis de melanoma en la vesícula biliar.** Radiología 2006; 48:321-3.
 26. Tejera-Vaquerizo A, Barrera-Vigo MV. Longitudinal Study of Different Metastatic Patterns in the Progression of Cutaneous Melanoma. Actas Dermosifiliogr 2007; 98:531-8
 27. Seminario V, Castillo W, Torres E, Maita R, Palomino F, De la Vega J, et al. Enfermedades Autoinmunes en pacientes portadores de Vitiligo. An Fac Med 1995; 56:20-3.

Correspondencia para el autor:

Dra. Noris Giokonda Lozano Espinoza
Instituto de Investigaciones Clínicas, Universidad Nacional Mayor de San Marcos.
Dirección: Parque Historia de la Medicina Peruana» S/N, Lima 01. Perú.
TEL: (51-1) 328-4748
FAX: (51-1) 328-5087
E-Mail: giokonda2786@hotmail.com